



MUTAÇÕES DO FATOR XII DO SISTEMA DE COAGULAÇÃO EM PACIENTES COM ANGIOEDEMA HEREDITÁRIO – ESTUDO DE CASO

Ana Carolina Barbosa
Lilian Pereira Ferrari (Orientadora)

Resumo

O angioedema hereditário (HAE) é uma doença genética de herança autossômica dominante, caracterizada pela deficiência quantitativa e/ou funcional do inibidor de C1 (C1-INH), ou por alteração genética nos genes que codificam o fator XII da cascata de coagulação sanguínea, acarretando crises de edema e acometimento de diversos órgãos. Esse fenótipo é encontrado com maior frequência em mulheres. Os sintomas mais comuns são edema na pele e submucosa, nas regiões da face, nas extremidades, na genitália, na orofaringe, na laringe, na língua, nas vias aéreas e no trato gastrointestinal superior. Mutações no gene *F12* do Fator XII resultam em HAE com C1-INH normal, sendo identificados distúrbios no sistema de coagulação e associações com o sistema endócrino. Essas mutações foram recém descritas em um grupo de pacientes do gênero feminino (estrogênio – dependente). A associação entre a doença e o hormônio estrógeno é a principal característica do HAE com C1-INH normal, por isso os sintomas são mais abrangentes durante o período de gravidez, lactação, ciclos menstruais e uso de anticoncepcionais, onde os níveis de estrogênio se encontram elevados. Descreve-se duas mutações de sentido trocado no exon 9 do gene *F12*, sendo elas do tipo substituição de bases. Posteriormente, duas outras mutações foram detectadas em pacientes com HAE com C1-INH normal, sendo uma a deleção de 72 pares de bases e a outra, uma duplicação de 18 pares de bases, a qual codifica uma sequência repetida de 6 aminoácidos, também no exon 9 do gene *F12*. O objetivo desse trabalho é avaliar a presença de alterações no exon 9 do gene *F12*, em pacientes gestantes afetadas por HAE. Para cada paciente foi realizada uma triagem de análises imunológicas, confirmando o nível sérico de C1-INH e C4, depois os termos de consentimento sobre os procedimentos seguintes foram assinados por cada paciente. As amostras foram coletadas e a extração do DNA de sangue total foi realizada. Para genotipagem do exon 9 do gene *F12* foi feita a técnica de PCR-SSCA. Depois, foram submetidas a um sequenciamento automático por eletroforese capilar, e, com base nos dados obtidos foi construído o heredograma da família. Paciente do gênero feminino, 30 anos, apresenta sinais clínicos de angioedema há 5 anos, com inchaços principalmente na região da face. Em um sequenciamento de um fragmento de 533pb contendo o exon 9 do gene *F12*, foram obtidos os seguintes resultados: A variante c.983C>A encontrada, que leva à troca de aminoácido p.Thr328Lys no fator XII, é associada ao HAE e considerada como clinicamente importante (alteração patogênica). As variantes comuns c.1018+19delG (rs35966430) e c.1019-28T>C (rs17876031) encontradas são consideradas como clinicamente



não patogênicas para o HAE e encontram-se em região não codificante (intrônica). Levando em consideração o caso relatado e os resultados obtidos, torna-se importante dispor de maior atenção e estudo de possíveis casos de angioedema hereditário, que, por ser uma patologia pouco conhecida por diversos profissionais da saúde, pode muitas vezes levar a um diagnóstico equivocado, o que atrasa o tratamento do paciente colocando sua vida em risco.

Palavras-chave: Angioedema Hereditário, Gene *F12*, Fator XII, Estrogênio, Edema.